



PCT/JP03/16514

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

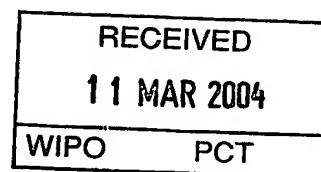
23. 1. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 2 7 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 8 1 1 3 1
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 8 1 1 3 1]



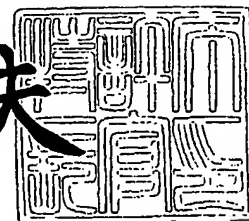
出 願 人
Applicant(s): 株式会社日本点眼薬研究所
西田 輝夫

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)


2 0 0 4 年 2 月 2 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 3 6 2 0



【書類名】 特許願

【整理番号】 P02044NIT

【提出日】 平成14年12月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県宇部市あすとぴあ 6-8-4

 【氏名】 西田 輝夫

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県名古屋市南区西桜町 76番地 株式会社日本点眼
薬研究所内

 【氏名】 上竹 順久

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県名古屋市南区西桜町 76番地 株式会社日本点眼
薬研究所内

 【氏名】 岩田 浩明

【特許出願人】

 【識別番号】 391009523

 【氏名又は名称】 株式会社 日本点眼薬研究所

【特許出願人】

 【識別番号】 599009499

 【氏名又は名称】 西田 輝夫

【代理人】

 【識別番号】 100108280

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小林 洋平

 【電話番号】 0594-21-2932



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 125750

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要



【書類名】 明細書
【発明の名称】 眼科用治療組成物
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 PHSRN またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用治療組成物。

【請求項 2】 PHSRN またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする角膜障害予防剤または／及び治療剤。

【請求項 3】 角膜障害が角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイである請求項 2 記載の角膜障害予防剤または／及び治療剤。

【請求項 4】 剤型が点眼剤である請求項 2 または請求項 3 のいずれかに記載の角膜障害予防剤または／及び治療剤。

【請求項 5】 PHSRN またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする角膜上皮伸展促進剤。

【請求項 6】 剤型が点眼剤である請求項 5 記載の角膜上皮伸展促進剤。

【請求項 7】 有効量の PHSRN またはその医薬として許容される塩類の使用及びこれらによる角膜障害治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、フィブネクチンの活性発現部位であるプロリンーヒスチジンーセリンーアルギニンーアスパラギン、及びこのアミノ酸配列の両末端を修飾した化学物質（以下、PHSRN 又は c-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂ とする）、またはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用治療組成物または／及び予防組成物に関するものであり、特に角膜上皮の創傷治癒促進作用を有する角膜障害の予防剤または／及び治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

角膜は厚さ 0.52mm～1.0mm の薄い組織である。この角膜は、眼球の最前線に位置し、外界からの光を網膜における受容体へ導くために透過性と適切な屈



折力を有する高度に分化した組織であり、生理学上極めて重要な機能を有している。また、角膜は比較的単純ではあるが、上皮層、ボーマン膜、角膜実質層、デスメ膜及び内皮細胞層からなる非常に規則正しく微細な5重構造を有している。

【0003】

一方、フィブロネクチンは細胞の接着や伸展に関与する分子量約44万の糖蛋白であり、創傷治癒のみならず形態形成や発生など生物現象で重要な役割を演じている。このフィブロネクチンは、分子量22万～25万のサブユニットが2個結合したダイマー（2量体）であり、ドメイン構造を備え、特異的に種々の細胞外基質と結合し、細胞表面のフィブロネクチン受容体（インテグリン）との橋渡しをすることにより細胞の接着に関与する。

【0004】

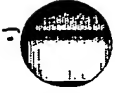
角膜障害は、角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の種々の疾患により引き起こされ、混合感染の併発がなければ自然に修復する。その修復原理としては、①角膜が障害を受けると上皮欠損部の露出した角膜実質部にフィブロネクチンが出現し、②このフィブロネクチンがマトリックスに接着し、③このマトリックスに上皮細胞が伸展・移動する、というものである。また、角膜が治癒していくにつれて、フィブロネクチンは角膜障害部から消失していく。

【0005】

しかし、何らかの理由で修復が遅延したり、あるいは修復が行われずに上皮欠損が遷延化すると、上皮の正常な構築に悪影響を与えるのみならず、実質・内皮の構造や機能まで害される。従来の治療法は、外界の刺激から角膜表面を保護することにより、自然に上皮が伸展して欠損部の再被覆をはかるという受動的なものである。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展等に関与する因子が解明されており、角膜上皮欠損の修復には、角膜上皮の伸展を促進する化合物が重要視されてきている。

【0006】

角膜上皮創傷の治療剤として知られているものとして、フィブロネクチン、EGF (Epidermal Growth Factor)、ヒアルロン酸等の成分がある。このことから、人の血漿中に存在するフィブロネクチンを精製して、血液製剤として点眼す



ることにより、角膜上皮欠損の再被覆が促進され上皮創傷治癒が促進されることが知られている。しかしながら現在のところ、フィブロネクチンは、患者自身の血漿を用いて、特殊な精製キットを用いて血液から精製しなければならない血液製剤であるため、非常に手間がかかり、患者にとっては大きな負担となっている。このため、フィブロネクチンは、臨床的には有効であるものの、充分には活用されていない。

【0007】

EGF (Epidermal Growth Factor) は分子量 6000 のポリペプチドであり、角膜上皮分裂増殖因子として知られている。この EGF は、フィブロネクチンのように上皮と基質の接着機構にかかわるものではなく、上皮の分裂を抑制する因子が存在している場合はその効果が発揮し難いことが知られている。加えて、炎症を伴う例や糖尿病性角膜症では、副作用として血管新生が発生するという問題点を有している。

【0008】

ヒアルロン酸は、N-アセチル-D-グルコサミンと D-グルクロン酸を構成糖とする分子量数百万のグルコサミノグリカンで、ドライアイの治療剤として顕著な治療効果を示すことが知られている。ヒアルロン酸の作用は、上皮細胞の接着、進展、移動で主に働くもので、上皮細胞の増殖効果は弱い。また、ヒアルロン酸は、高濃度となると粘度が増すため、点眼剤としては用い難いという欠点がある。


【0009】

ところで、PHSRN は国際公開公報 WO98 / 22617 号に開示されているペントペプチドであり、外傷治癒及びがん細胞浸潤・増殖抑制効果を有することが当該公報に記載されている。しかし、PHSRN についての眼科領域に関する報告はない。

【0010】

【特許文献】 国際公開公報 WO98 / 22617 号

【非特許文献】 The Journal of Clinical Investigation (臨床の調査)
, Volume 105 (105 巻) Number 11 (11 号) , 1537-1545 (1537~1545 ページ) , Ju



ne 2000 (2000年5月発行) The PHRSN sequence induces extracellular matrix invasion and accelerates wound healing in obese diabetic mice (糖尿病マウスモデルにおけるPHSRNシーケンスの細胞外のマトリックス浸潤抑制による外傷治癒効果)

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

このように、従来の角膜障害治療組成物は、未だに満足できるものは知られておらず、更に優れた組成物が強く望まれていた。

一方、フィブロネクチンは、眼科領域において臨床的には有効であると認識されつつも、血液製剤に特有の問題（衛生面の問題、患者自身が血液を採取するという負担の大きさ、及び血漿からフィブロネクチンを精製するという煩雑さ）のために広く使用されるには至っていない。加えて、フィブロネクチンの活性部位は、充分には明らかにされていないことから、角膜障害治療剤の有効成分とするには、更なる研究開発の余地が残されていた。

【0012】

本発明は、以上のような事情の下でなされたものであり、フィブロネクチンの活性発現部位を見だし、眼科用治療薬または／及び予防薬として有用かつ新規な組成物を提供するものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】

以上のような目的を達成すべく、鋭意研究を重ねた結果、本発明者はフィブロネクチンに含まれるペプチドに着目し、角膜障害に対する作用を検討した。その結果、フィブロネクチンの活性発現部位であるPHSRNが、角膜上皮の創傷治癒を促進することを見い出した。すなわち、PHSRNの眼科用治療組成物としての新しい用途を見い出すとともにPHSRN、またはその医薬として許容される塩類を用いる、種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の角膜障害の予防剤または／及び治療剤として有用であることが見出し本発明を完成した。すなわち、角膜障害に対し少量で強い治療効果を示し、かつ、低分子で安全性に優れる新規な眼科治療用組



成物を提供するものである。

【0014】

より具体的には、本発明においては以下のようなものを提供する。

(1) PHSRNまたはその医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用治療組成物。

(2) PHSRNまたはその医薬として許容される塩類を有効成分とする角膜障害予防剤または／及び治療剤。

(3) 角膜障害が角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイである (2) 記載の角膜障害予防剤または／及び治療剤。

【0015】

(4) 剤型が点眼剤である (3) 記載の角膜障害予防剤または／及び治療剤。

(5) PHSRNまたはその医薬として許容される塩類を有効成分とする角膜上皮伸展促進剤。

(6) 剤型が点眼剤である (5) 記載の角膜上皮伸展促進剤。

(7) 有効量の PHSRN またはその医薬として許容される塩類の使用及びこれらによる角膜障害治療方法。

【0016】

なお、本明細書中において、アミノ酸残基については、次のような省略記号を用いる。つまり、アスパラギンはAsnまたはNを、アルギニンはArgまたはRを、ヒスチジンはHisまたはHを、プロリンはProまたはPを、セリンはSerまたはSを意味する。また、Acはアセチル基を、NH₂はアミド基を意味する。

【0017】

PHSRNはフィブロネクチンの活性部位であるペントペプチド、Pro-His-Ser-Arg-Asnの構造を有するものである。上記アミノ酸は多数の鏡像異性体を生じ得る場合、これらすべての鏡像体及びそれらの混合物はすべて本発明に含まれるものであり、PHSRNをモチーフとして形成された組成物についても均等の範囲として本発明の権利範囲に解釈されるべきである。また、PHSRNにおいて、N末端側をアセチル化し、C末端側をアミド化すること（つまり、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂）が好ましい。



【0018】

本発明でいう予防または／及び治療とは、ヒトを含む動物に投与することにより、疾病の発生を未然に防ぐこと（予防）または、疾病に罹った患者を治すこと（治療）を意味している。

本発明でいう角膜障害とは、種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎、ドライアイ等をいう。

【0019】

PHSRNの医薬として許容される塩類としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0020】

PHSRNまたはその医薬として許容される塩類は、経口的、または非経口的に投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、特に点眼液、眼軟膏等の点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えればよい。また、点眼液であれば、塩化ナトリウム等の等張化剤、リン酸ナトリウム等の緩衝化剤、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤等を用いて製剤化することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内であればよいが、4～8の範囲が好ましい。眼軟膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

【0021】

また、本発明の角膜障害治療剤は、局所投与、特に点眼剤として投与することが好ましい。点眼剤におけるPHSRNの濃度は、症状、年齢等に応じて設定す



れば良く、特に限定する必要はないが、0.00001%～1%が好ましい。投与量としては、点眼液を例にとると、1回1滴～数滴、1日1回～数回投与することができる。点眼剤としては、通常の点眼液のほか、用時溶解型の点眼液や眼軟膏としてもよい。製剤化については通常の技術、すなわち塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等張化剤、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝剤、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、エチルバラペン、ブチルバラペン、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、水酸化ナトリウム、希塩酸等のpH調整剤、白色ワセリン、流動パラフィン等の眼軟膏用基剤等の添加物を必要に応じて加え、常法により製剤化することができる。

【0022】

本発明に係るPHSRNは不溶性の高分子担体上でペプチド鎖をC末端から伸長していく固相法、及び担体を用いない液相法などの通常のペプチド合成で用いられる方法によって容易かつ安価に製造することができる。

上記本発明の眼科用剤を工業的生産するために本発明に係るPHSRNAを使用すること、及びこれを用いて患者に投与することにより治療する方法も本発明の適用範囲に含まれる。


【0023】

【発明の実施の形態】

本発明者は、PHSRNの有用性を調べるべく、角膜障害への影響を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、PHSRNの点眼によって、角膜片の組織培養系における角膜上皮の伸展ならびに角膜上皮剥離後の創傷治癒を促進することを認めた。このことから、PHSRNは、角膜障害、すなわち種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎、ドライアイ等、特に角膜上皮剥離およびドライアイの治療に有用であることが明らかとなった。

【0024】

次に、本発明の製剤例および薬理試験の結果を説明するが、本発明の技術的範囲は、下記の実施形態によって限定されるものではなく、その要旨を変更することなく、様々に改変して実施することができる。また、本発明の技術的範囲は、



均等の範囲にまで及ぶものである。

【0025】

〔製剤例〕

1) 点眼液

処方1として、全量100ml中に、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を0.01g、塩化ナトリウムを0.9g、及び滅菌精製水を適量含む点眼液を調整する。また、処方1と同様にして、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂が全量100ml中に、各々0.00001g, 0.00003g, 0.0001g, 0.0005g, 0.001g, 0.005g, 0.05g, 0.1g含まれる点眼液を得ることができる。

処方2として、全量100ml中に、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を0.1g、塩化ナトリウムを0.8g、リン酸水素ナトリウムを0.1g、リン酸二水素ナトリウムを適量、及び滅菌精製水を適量含む点眼液を調整する。また、処方2と同様にして、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂が全量100ml中に、各々0.00001g, 0.00003g, 0.0001g, 0.0005g, 0.001g, 0.005g, 0.05g, 0.1g含まれる点眼液を得ることができる。

【0026】

2) 眼軟膏

処方3として、全量100g中に、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を0.05g、白色ワセリンを90g、及び流動パラフィンに適量含む眼軟膏を調整することができる。また、処方3と同様にして、全量100g中に、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を各々0.00001g, 0.00003g, 0.0001g, 0.0005g, 0.001g, 0.005g, 0.05g, 0.1g含まれる眼軟膏を得ることができる。

【0027】

【実施例】

PHSRNの角膜障害に対する効果を調べるため、固相法によりAc-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を合成し、各濃度におけるin vitro での角膜上皮伸展作用とin vivo での角膜創傷治癒促進作用を検討した。詳細なデータについては薬理試験の項で述べるが、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を加えた群では、コントロール群と比較して明らかに角膜上皮細胞層が伸展し、また、角膜の創傷が早く治癒することから、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂が角膜障害の治療剤として有用であるこ



とが立証された。

【0028】

[薬理試験]

①角膜上皮伸展に対する作用 (in vitro)

雄性日本白色ウサギの角膜を用い、Nishidaらの方法 (J.Cell.Biol. , 97, 1653-1657 (1983)) に準じ、角膜片の組織培養系での角膜上皮伸展長を指標にして角膜上皮伸展に対する影響を検討した。

【0029】

(実験方法)

ウサギ角膜片より切り出した角膜ブロック (1群3個) を、被験化合物を含む培養液 (Medium-199) 中、37℃・5%CO₂の条件下で20時間培養した。培養後、角膜ブロックをエタノール-氷酢酸 (容積比95:5) 混合液中で固定し、パラフィンで包埋して切片を作製した。切片を脱パラフィンした後、ヘマトキシリン-エオジン染色し、顕微鏡で上皮細胞層の伸展長を測定した。コントロールとしては被験化合物を含まない培養液で同様に培養したものをを用いた。

(結果)

図1に示すように、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂を含む培養液で培養をすると、角膜上皮の伸展に対して顕著な促進が認められた。

【0030】

②角膜創傷治癒促進作用 (1) (in vivo)

雄性日本白色ウサギを用い、Cintronらの方法 (Ophthalmic Res. , 11, 90-96 (1979)) に準じて角膜上皮剥離を起こさせ角膜に直径約6mmの創傷を作成し、フルオレセイン染色面積を指標として創傷面積を測定し、角膜創傷治癒に対する影響を検討した。

【0031】

(実験方法)

角膜上皮剥離を起こさせた後、0、3、6、9、12、18、24、27、30、33、36、42及び48時間後に各濃度の被験化合物を含む点眼液を点眼 (30μL/回) した。創傷面積を測定する際に、フルオレセイン染色を行い角膜の写真を測定した。撮影



した角膜のフルオレセイン染色面積は、画像解析処理システムを用いて算出した。コントロールとしては被験化合物を含まない基剤 (PBS) を点眼したウサギを用いた。

【0032】

(結果)

下記表1及び表2に示す通り、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂の点眼により、創傷治癒に対して顕著な促進が認められた。表1及び表2は、ウサギ角膜損傷モデルにおけるPHSRNに対する治癒後効果を治癒率で示すものである。

また、表1及び表2において、各値は平均値±標準偏差を示す (n=6)。統計解析は、PBSに対するDunnnettの多重比較を用い、角膜上皮剥離直後 (0時間) の角膜損傷部位の面積を100%とした (*p<0.05、**p<0.01; v. s. コントロール)。

【0033】



＜ウサギ角膜損傷モデルに対するPHSRNに対する治療後効果（治癒率）＞

【表 1】

治癒率 (%)	0hr	6hr		12hr		24hr	
PBS	0	4.96±3.28		19.14±5.04		54.36±9.00	
2 μM PHSRN	0	9.66±2.21	*	26.71±2.62	**	61.91±3.08	
20 μM PHSRN	0	10.73±3.21	**	28.01±1.92	**	64.07±3.98	*
200 μM PHSRN	0	11.06±3.50	**	28.69±4.10	**	67.70±5.37	**
2000 μM PHSRN	0	11.15±1.25	**	28.99±2.65	**	69.49±3.17	**
5 μM EGF	0	14.49±3.42	**	31.63±1.29	**	70.78±6.91	**

【表 2】


＜ウサギ角膜損傷モデルに対する PHSRN に対する治癒後効果（治癒率）＞

治癒率 (%)	36hr	48hr
PBS	84.49 ± 11.60	97.09 ± 5.98
2 μM PHSRN	88.08 ± 4.03	99.14 ± 1.90
20 μM PHSRN	89.09 ± 6.42	99.15 ± 1.52
200 μM PHSRN	94.97 ± 4.63 *	100.00 ± 0.00
2000 μM PHSRN	95.39 ± 3.06 *	100.00 ± 0.00
5 μM EGF	96.41 ± 3.97 *	99.58 ± 1.03

【0034】

③角膜創傷治癒促進作用 (2) (in vivo)

上記②と同様に日本白色ウサギを用い角膜上皮剥離を起こさせ角膜に直径約8mmの創傷を作成し、フルオレセイン染色面積を指標として創傷面積を測定し、角



膜創傷治癒に対する影響を検討した。

(実験方法)

角膜上皮剥離を起こさせた後、0、6、12、18、24、30、36、42、48及び54時間後に各濃度の被験化合物を含む点眼液を点眼 ($25\mu\text{L}/\text{回}$) した。創傷面積を測定する際に、フルオレセイン染色を行い角膜の写真を測定した。撮影した角膜のフルオレセイン染色面積は、画像解析処理システムを用いて算出した。コントロールとしては被験化合物を含まない基剤 (生理食塩水) を点眼したウサギを用いた。

【0035】

(結果)

下記表3及び表4に示す通り、Ac-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂の点眼により、創傷治癒に対して顕著な促進が認められた。表3及び表4は、ウサギ角膜損傷モデルにおけるPHSRNに対する治癒後効果を治癒率で示すものである。

また、表3及び表4において、各値は平均値±標準偏差を示す ($n=6$)。統計解析は、生理食塩水に対するDunnettの多重比較を用い、角膜上皮剥離直後 (0時間) の角膜損傷部位の面積を100%とした ($*p<0.05$ 、 $**p<0.01$; v.s. コントロール)。

【0036】

【表 3】

くウサギ角膜損傷モデルにおけるPHSRNに対する治癒後効果（治癒率）>

治癒率（%）	0hr	12hr		18hr		24hr		30hr	
生理食塩水	0	8.27±3.38		23.12±4.05		52.71±5.36		52.71±5.36	
0.3%ヒアルロン酸	0	13.98±4.88 [*]		28.45±3.37 [*]		60.78±8.07 ^{**}		60.78±8.07 [*]	
0.04% PHSRN	0	13.57±3.74 [*]		29.45±3.29 ^{**}		58.71±6.32 ^{**}		58.71±6.32 ^{**}	



【表 4】

くウサギ角膜損傷モデルにおける PHSRN に対する 治癒後効果 (治癒率) >

治癒率 (%)	36hr	48hr	54hr	72hr
生理食塩水	65.63±6.69	87.06±7.72	94.46±6.50	99.72±0.80
0.3% ヒアルロン酸	71.62±11.02	90.19±9.51	95.35±6.44	99.92±0.22
0.04% PHSRN	70.29±8.38	88.27±8.74	94.24±6.62	98.93±2.16

【0037】

【発明の効果】

上記の薬理試験から、フィブロネクチンの最小活性発現部位である PHSRN



が、角膜上皮の創傷治癒促進作用を有し、種々の要因により角膜が損傷を受けた状態にある角膜潰瘍、角膜上皮剥離、角膜炎またはドライアイ等の角膜障害の予防剤または／及び治療剤として有用であることが見いだされた。

【0038】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110>

NIHON TENGANYAKU KENKYUSHO CO., Ltd.

<120>

Ophthalmological composition

<130>

P02044NIT

<160>

1

<170>

PatentIn version 3.1

<210>

1

<211>

5

<212>

PRT

<213>



Artificial

<220>

<223>

partial sequence in Fibronectin

<400>

1

Pro His Ser Arg Asn

1

5

【図面の簡単な説明】

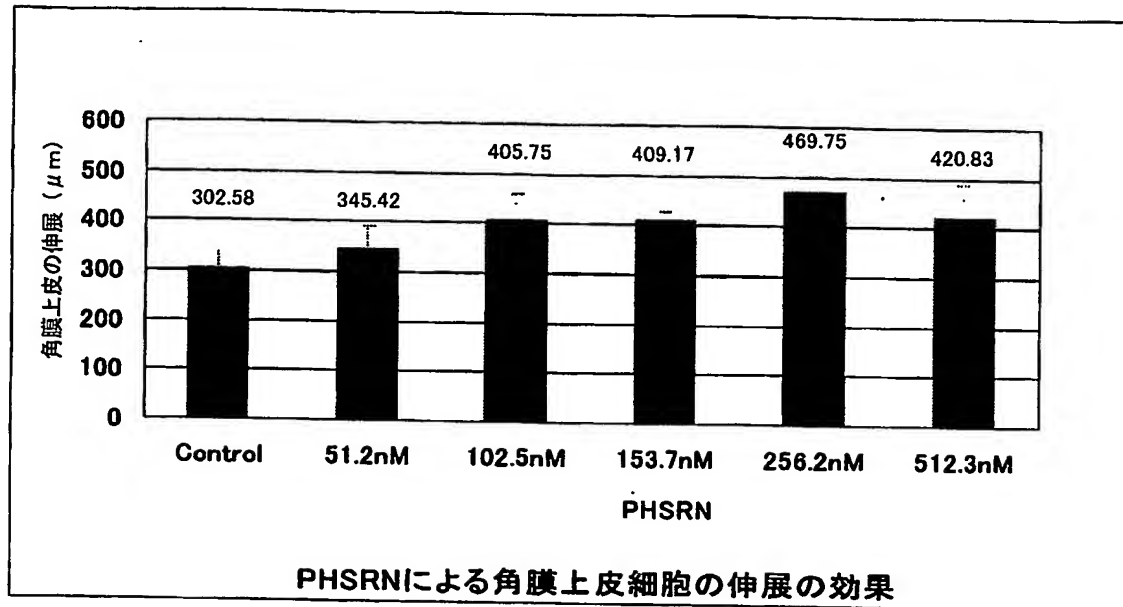
【図 1】 PHSRNによる角膜上皮細胞の伸展の効果を示すグラフである

。

【書類名】

図面

【図 1】



BEST AVAILABLE COPY



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 フィブロネクチンの最小活性発現部位を見出し、その最小単位の眼科領域についての作用を解明し、これを有効成分とする眼科用治療組成物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、P H S R N (Pro-His-Ser-Arg-Asn)、及びその誘導体であるAc-Pro-His-Ser-Arg-Asn-NH₂、または、その医薬として許容される塩類を有効成分とする眼科用治療組成物、特に角膜障害治療剤である。また、好ましい剤型は点眼剤である。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 2 - 3 8 1 1 3 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [3 9 1 0 0 9 5 2 3]

1. 変更年月日	1 9 9 1 年 1 月 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	愛知県名古屋市南区西桜町 7 6 番地
氏 名	株式会社日本点眼薬研究所



特願 2002-381131

ページ： 2/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[599009499]

1. 変更年月日

1999年 1月12日

[変更理由]

新規登録

住 所

山口県宇部市大字西岐波396番地の2

氏 名

西田 輝夫